



현대약품은 재판매권 최초로
CCM 인증 기업으로서
소비자 중심 경영을 실천합니다.

뇌졸중, 심근경색치료제 현대 클로피도그렐정

(클로피도그렐황산염)

- 이 약을 사용하시기 전에 사용설명서를 자세히 읽어 주십시오.
- 본 사용설명서를 잘 보관하시고, 필요시 다시 한번 읽어 주십시오.
- 사용기간이 지난 제품은 사용하지 마십시오.

【원료약품 및 그 분량】1정 중
클로피도그렐황산염(USP)..... 97.8/75mg
(클로피도그렐로서 75mg)
첨가제(타르색소) : 청색2호 알루미네이크
동물유래성분 : 유당(소의 우유)

【성상】 분홍색의 원형 필름코팅정제

【효능·효과】

1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성 질환이 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선
2. 급성관상동맥중후근(불안정성) 협심증 또는 비Q파 심근경색 환자에 있어서 약물치료 또는 관상중재시술(PCI)을 시술을 하거나 하지 않은 경우 및 관상동맥회로우회술(CABG)을 받았거나 받을 환자를 포함)이 있 환자에게 죽상동맥경화성증상(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 불응성 허혈)의 개선
3. 항기저 이상의 불안정 위험관자를 가지고 있고, 비타민 K 길항제(VKA) 투여가 적합하지 않으며, 출혈 위험이 낮은 심방세동 환자에게 뇌졸중을 포함한 죽상혈전증 및 혈전색전증의 위험을 감소

【용법·용량】

1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성 질환이 있는 환자에게 투여 시 : 음식물의 섭취와 상관없이 1일 1회 1정 (75mg)을 투여한다.
2. 급성관상동맥중후근(불안정성) 협심증 또는 비Q파 심근경색에 있는 환자에게 투여 시 : 이 약 300mg을 최초 투여하고 이후에 1일 1회 1정(75mg)을 음식물의 섭취와 상관없이 유지 용량으로 투여한다. 이 때 아스피린 75~325mg을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 한다. 고령자 또는 신장환 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.
3. 심방세동 환자에게 투여 시 : 이 약 1일 1회 1정(클로피도그렐로서 75일(1그램)을 투여한다. 이 때 아스피린 75~100일(1그램을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
 - ① 이 약을 단독으로 또는 아스피린과 병용하여 투여시 출혈이 염추는 데 걸리는 시간이 보통의 경우보다 오래 소 있을 수 있음을 환자에게 알려주자. 출혈이상(출혈부위 또는 지속시간)이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도한다. 환자는 수술 계획 전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 치과의사에게 알려야 한다.
 - ② 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP) : 이 약 사용 후에 드물게 TTP가 보고되었으며, 때때로 단기간 사용(2주 이내) 후에도 보고되었다. TTP는 즉시 혈전반발증(혈전색전증)과 같은 치료를 요하는 잠재적으로 치명적일 수 있는 증후군의 상태로써, 혈소판감소증, 미소혈관 용혈성 빈혈(보통열거칠거칠단편 적혈구가 미세도발표본에서 관찰), 신장기능 소진, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타낸다. 임상시험에서, 이 약을 투여받은 17,500명 이상의 환자에게서 TTP는 나타나지 않았으나, 전체적인 사망 후 사용에 의하여 이 약을 투여받은 적이 있는 환자 백만 명 당 약 4건의 비율 또는 백만 인년(人年) 단위 당 약 11건의 비율로 보고되었다. 한편, 이 질환(TTP)의 기저발생률은 백만 인년(人年) 단위 당 약 4건으로 추정된다.
 - ③ 유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자
유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자는 정상 CYP2C19 기능을 가진 환자들에 비하여, 이 약의 혈장 대사체의 전신 노출이 적어 항혈소판 반응이 감소되어 일반적으로 심근경색 이후 심혈관계 사건이 발생할 확률이 높다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - ① 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민증이 있는 환자
 - ② 투약 당시 소화성궤양 또는 두개내 출혈과 같은 병적인 출혈이 있는 환자
 - ③ 중증의 간 손상 환자
 - ④ 수유부
 - ⑤ 이 약을 용량을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose maldabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - ① 신장관 출혈 환자
이 약을 출혈시간을 연장한다. 대규모 임상시험인 CAPRI에서, 아스피린에 의한 위장관 출혈률이 2.7%인 반면, 이 약에 의한 위장관 출혈률은 2.0%였다. CURE 연구에서, 위약과 아스피린을 투여한 환자군에서 주요한 위장관 출혈률이 0.7%인 반면, 이 약과 아스피린 투여군에서는 1.3%로 나타났다.
 - ② 출혈성 이상반응의 위험이 있으므로, 치료 중에 있어 임상적인 증상이 의심될 때마다 신중하게 혈구수 측정 및 출혈은 다른 적절한 검사로 고려되어야 한다. 이 약을 출혈 시간을 연장시키므로 출혈이 생길 수 있는 병변을 가진 환자(위궤양, 위장관 및 인후내 병변)에게는 주의하여 투여하여야 한다. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로, 이 약은 위산, 수술 또는 다른 병상상태(예: 선천적 또는 후천적 응고 이상, 혈소판 감소증 또는 기능성 혈소판 결핍, 혈소판 기능 이상)와 관련된 질환, 최근의 위장관 출혈, 최근의 생강, 최근의 두개내 출혈, 세균성 신배막염 등)으로 인해 출혈 위험이 증가한 환자에게는 신중하게 투여하여야 한다. 환자가 수술을 받기로 예정되어 있거나, 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우에는 수술 5일 전부터 72시간에 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 이 약을 복용하는 환자는 위장관내 병변을 야기할 수 있는 약물(아스피린과 그 외 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 해파린, 당단백 H₂/H₃ 억제제 또는 항응고제 등)과 병용시 주의하여야 한다. 특히, 투여 첫째 주 및/또는 침습성 심장 처치 또는 수술 이후에 잠재출혈을 포함한 모든 출혈증상에 대하여 환자를 주의해서 관찰하여야 한다.
 - ③ 하혈성 사건의 재발 위험이 높은 일차성 하혈발작 또는 뇌졸중 환자의 경우, 이 약을 아스피린과 병용하였을 때 주요한 출혈이 증가하는 것으로 나타났다. 그러므로 이러한 환자에서는 병용투여의 유익성이 확실할 경우 병용이 신중하게 고려되어야 한다(6. 상조작용 항 참조).
3. 가나는 손상 환자
출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경량이 제한적이다. 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 한다.
4. 가나는 손상 환자
신부전 환자에 대한 이 약의 사용 경량이 제한적하므로, 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 한다.
5. 급성 뇌졸중 환자(일 이내)
 - ① 급성 뇌졸중 환자에 대한 관련자료가 부족하므로 권장되지 않는다.
 - ② CYP2C19 제해제를 투여중인 환자(6.상조작용 항 참조)
4. 이상반응
 - ① 약의 안전성은 이 약을 1년 이상을 투여한 12,000명을 포함한 44,000명 이상의 환자를 대상으로 평가되었다.
 - ② 약의 전반적인 내파은 연령, 성별, 인종과 관계없이 아스피린과 비슷하였다. 이상반응 율별로 투여를 중단한 환자는 대략 아스피린과 같은 빈도(3%)였다. CAPRI, CURE, CLARITY, COMMIT, ACTIVE-A, ACTIVE-W 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같다.

1. 출혈경로
 - ① CAPRI 연구에서, 이 약과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈의 발생빈도는 동일했으며(0.3%), 중증의 출혈 발생빈도는 이 약 투여군에서 1.4%, 아스피린 투여군에서 1.6%로 각각 나타났다.
 - ② 구제적으로 살펴보면, 전반적인 위장관 출혈률이 이 약 투여군에서 2.0%이었고, 이 중 0.7%가 위원을 필요로 하였다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률이 2.1%이었고 위원을 필요할 경우는 1.1%였다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 이 약 투여군에서 7.3%로서, 아스피린(6.5%)의 경우보다 높았다. 그러나, 이 중에서 중증의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났다(0.6%, 대 0.4%). 또한, 자반/자상/혈종(purpura/bruising/ haematoma)과 비출혈(epistaxis)이 가장 빈번하게 발생되었으며, 혈종, 자반, 인후내출혈(주요 경막 부위)은 덜 빈번하게 보고되었다. 두개내 출혈률이 비출혈의 경우 0.5%이고 이 약은 0.4%였다.
 - ③ CURE 연구에서 위약과 아스피린을 투여받은 환자군보다 이 약과 아스피린을 병용투여한 환자군에서 주요 출혈 및 경미한 출혈이 증가되(다중요한 출혈의 발생빈도 2.7%, 대 3.7%, 경미한 출혈의 발생빈도 2.4%, 대 5.1%). 주된 출혈이 주로 발생되는 위자는 위장경과 및 천자(puncture) 부위 등이었다. 위약과 아스피린을 투여받은 환자군과 비하여 이 약과 아스피린을 병용투여 받은 환자군에서 생명을 위협하는 출혈의 발생빈도 증가는 통계적으로 유의하지 않았다(1.8%, 대 2.2%). 주 치료군에서 치명적인 출혈의 발생빈도는 차이가 없었다(두 군 모두 0.2%). 생명을 위협하지 않는 주요한 출혈의 발생빈도도 위약과 아스피린 투여군에 비해 이 약과 아스피린 투여군에서 유의하게 높았으나(약 1.6%, 주 치료군에서 두개내 출혈률은 0.1%로 동일하였다. CURE 연구에서, 이 약과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같다(%)한다.

증상	클로피도그렐 (+ aspirin) (n=6,259)	위 약 (+ aspirin) (n=3,303)	P-value
주요한 출혈	3.7% ^(a)	2.7% ^(b)	0.001
■ 생명을 위협하는 출혈	2.2	0.2	0.13
- 치명적	0.2	0.2	
- 5g/dL 헤모글로빈 저하	0.9	0.9	
- 수술적 중재가 요구	0.7	0.7	
- 출혈성 뇌졸중	0.1	0.1	
- 비특정 사용이 요구	0.5	0.5	
- 수술을 요구 (>4 units)	1.2	1.0	
■ 기타 주요한 출혈	1.6	1.0	0.005
- 상당한 정도의 기능부전	0.4	0.3	
- 상당한 시력 손실을 동반한 안구내 출혈	0.05	0.03	
- 2~3 units의 수혈을 요구	1.3	0.9	
경미한 출혈***	0.1	2.4	(0.001)

- * 적당할 다른 표준오염법에 치료중 사용되었다.
- *^(a) Clopidogrel + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 용량 비례적이었다
(< 100mg = 2.6% ; 100~200mg = 3.5% ; 200mg = 4.9%).
- *^(b) 위 약 + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 용량 비례적이었다
(< 100mg = 2.0% ; 100~200mg = 2.3% ; 200mg = 4.0%).
- * 이로 인해, 약물의 투여가 중지되었다.
- CURE 연구에서, 대상 환자의 92%가 해파린 및 저분자량 해파린을 투여받았으며 이들 환자의 출혈률은 이 약의 전반적인 결과와 유사하였다. 최소한 수술 5일 전부터 이 약의 투여를 중단한 환자에서 관상동맥회로우회술 이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았다(이 약과 아스피린 투여군에서 4.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 5.3%).
- 관상동맥회로우회술 이전 5일 이내에 이 약을 투여 받은 환자군에서, 출혈성 증상의 발현율은 이 약과 아스피린 투여군에서 9.6%, 위약과 아스피린 투여군에서 6.3%였다.
- CLARITY연구에서 주요한 출혈(두개 내 출혈 또는 헤모글로빈이 5g/dL 이상 감소하는 것과 관련된 출혈)의 발생은 두 투여군에서 유사하게 나타났다(아스피린 투여군과 위약아스피린 투여군에서 각각 1.3% vs 1.1%). 이는 기본적 특징과 섬유소 용해제의 유형 또는 해파린 요법에 따른 환자 서브그룹에서 일관되었다. 치명적인 출혈의 발생 (이 약아스피린 투여군과 위약아스피린 투여군에서 각각 0.8% vs 0.6%)과 두개 내 출혈(각각 0.5% vs 0.7%)은 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났다.
- COMMIT연구에서 뇌 이외의 주요한 출혈 또는 뇌에서의 출혈은 위 표에서와 같이 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났다. COMMIT연구에서 출혈이 발생한 환자수(%)는 다음과 같다.

출혈	클로피도그렐 (+아스피린) (N=22,961)	위약 (+아스피린) (N=22,891)	P-Value
주요한* 뇌 이외의 출혈 또는 뇌에서의 출혈**	134 (0.6%)	125(0.5%)	0.59
주요한 뇌 이외의 출혈	82 (0.4%)	73 (0.3%)	0.48
치명적 출혈성 뇌졸중	36 (0.2%)	37 (0.2%)	0.90
치명적	55 (0.2%)	46 (0.2%)	0.91
치명적	39 (0.2%)	51 (0.2%)	0.001
다른 뇌 이외의 출혈 (주요하지 않은)	831 (3.6%)	721 (3.1%)	0.005
그 밖에 뇌 이외의 출혈	896 (3.6%)	777 (3.4%)	0.004

- * 주요한 출혈은 뇌에서의 출혈 또는 뇌 이외의 출혈로 사別に 이르기나 또는 수혈을 요하는 정도를 말함
- ** 주요한 뇌 이외의 또는 뇌에서의 출혈의 상관비율은 연령과 무관하였다. 연령에 따른 아스피린아스피린 투여군의 발생률은 60세 미만=0.3%, 60~70세 = 0.7%, 70세 이상=0.8%로 나타났다. 위약아스피린 투여군에서는 60세 미만=0.4%, 60~70세 = 0.6%, 70세 이상=0.7%로 나타났다.
- ACTIVE-A 연구에서 주요한 출혈의 발생률은 이 약과 아스피린 병용투여군이 위약과 아스피린 투여군보다 높았으며 (6.7% 대 4.3%) 주요한 출혈은 대부분 두개와 출혈이었고(5.3% 대 3.5%), 주로 위장관 출혈이었다 (3.5% 대 1.8%), 두개내 출혈의 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 더 높았으나(4.4% 대 0.8%). 치명적인 출혈 및 출혈성 뇌졸중의 발생률은 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(치명적인 출혈 1.1% 대 0.7%, 출혈성 뇌졸중 0.8% 대 0.6%).

출혈	발생 건수 (발생률 %)		Hazard Ratio(%) (95% CI)	p-Value
	클로피도그렐 + 아스피린 (N=3,772)	위약 + 아스피린 (N=3,782)		
주요한 출혈**	251 (6.7)	162 (4.3)	1.6 (1.3 to 1.9)	(0.0001)
중증의 출혈**	190 (5.0)	122 (3.2)	1.6 (1.3 to 2.0)	(0.0001)
치명적인 출혈	42 (1.1)	27 (0.7)	1.6 (1.0 to 2.5)	0.0680
두개내 출혈**	54 (1.4)	29 (0.8)	1.9 (1.2 to 2.9)	0.0056
경미한 출혈	408 (10.8)	675 (18.1)	2.4 (2.0 to 2.9)	(0.0001)
모든 출혈*	1014 (26.9)	151 (7.2)	1.7 (1.5 to 1.9)	(0.0001)

- a : 판정된 사례
- b : 출혈은 아니었으나 출혈성 뇌졸중으로 판단된 환자 1명 포함
- c : 클로피도그렐+아스피린 군에서 연령에 따른 주요한 출혈의 발생률: 65세 미만=3.3%, 65~75세=7.1%, 75세 이상=8.3%, 아스피린 단독 군에서의 연령에 따른 주요한 출혈의 발생률: 65세 미만=1.9%, 65~75세=3.9%, 75세 이상=6.0%
- * 출혈성 뇌졸중과 경막 하 혈종을 포함하는 두개내 출혈
- ACTIVE-W 연구에서, 주요한 출혈의 발생은 이 약과 아스피린 병용투여군과 경구용 항응고제 투여군 2군에 유의한 차이가 없었다. 치명적인 출혈은 두 군에서 모두 낮게 보고되었다(0.21% 대 0.33%). 출혈의 총 발생률은 경구용 항응고제 투여군에 비해 이 약과 아스피린 병용투여군에서 유의하게 높게 나타났다.

출혈	발생 건수 (발생률 %)		Hazard Ratio(%) (95% CI)	p-Value
	클로피도그렐 + 아스피린 (N=3,335)	경구용 항응고제 (N=3,371)		
주요한 출혈	101 (3.03)	93 (2.76)	1.09 (0.82 to 1.45)	0.5101
중증의 출혈	69 (2.07)	63 (1.87)	1.10 (0.78 to 1.55)	0.5554
치명적인 출혈	7 (0.21)	11 (0.33)	0.64 (0.25 to 1.65)	0.3569
두개내 출혈	13 (0.39)	23 (0.68)	0.52 (0.26 to 1.05)	0.1012
경미한 출혈	208 (6.24)	238 (7.06)	0.88 (0.73 to 1.06)	0.1761
모든 출혈	644(19.31)	556 (16.49)	1.20 (1.07 to 1.34)	0.0026

- a : 판정된 사례
- b : 출혈은 아니었으나 출혈성 뇌졸중으로 판단된 환자 1명 포함
- ACTIVE-A 연구와 ACTIVE-W 연구는 각각 ACTIVE 프로그래에 속한 개별 연구로서, 한 가지 이상의 혈관성 사건의 위험인자를 가지고 있는 심방세동 환자를 대상으로 하였다. 이들 환자 중, 파혈자 등록 기준에 근거하여, Vitamin K 길항제와 다른 등을 투여 받기에 적합한 환자는 ACTIVE-W 연구에 배정되었고, Vitamin K 길항제를 투여 받기에 적합한지 않은 환자(Vitamin K 길항제를 투여 받을 수 없거나 환자가 원하지 않는 경우에는 ACTIVE-A 연구에 배정되었다.
- ACTIVE-W 연구 결과, Vitamin K 길항제가 이 약과 아스피린 병용투여군에 비해 더 효과가 높았다.
- 2) 혈액학적 장애(중증구립소중/구립구중 등)
 - ① CAPRI 연구에서, 중증의 호중구감소증(0.450G/L)이 6례 발생하였는데, 이중 이 약 투여군에서 4례 (0.04%), 위약 투여군에서 2례(0.02%) 발생하였다.
 - 이 약을 투여한 환자 9,599명중 2명의 호중구 수치가 0이었으나, 아스피린을 투여한 9,586명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았다. 이 약과 아스피린의 4명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 3명은 이 약의 일시적 중단 후 외래로와 임상시험에 복귀하였다.
 - ※ 이 약과 아스피린을 유사한 티로필로에 의한 중증의 호중구감소증 발생률은 0.8%이었다(0.450G/L). 재발생률 빈율이 이 약 투여군에서 1례 발생하였다. 중증의 혈소판감소증(<80G/L) 발생률은 이 약 투여군에서 0.2%, 아스피린 투여군에서 0.1%였으며, 혈소판 수가 30G/L 이하로 감소한 사례는 매우 드물게 보고되었다.
 - CURE 연구에서, 혈소판감소증 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 19명, 위약과 아스피린 투여군에서 24명, 무파립구증 발생률은 각각 3명밖에 유사하게 나타났다.
 - 이 약의 골수생성 위험은 상당히 낮지만, 이 약을 투여한 환자에서 덜 또는 다른 감염 증상이 나타나 경우에는 골수생성의 기능성을 고려하여야 한다.
- 3) 위장관경 증상
 - ① CAPRI 연구에서, 전반적인 이 약을 투여한 환자에서 위장관경 증상에, 복부통, 소화 불량, 위장염 또는 변비의 발생빈도는 27.1%인 반면, 아스피린을 투여한 환자에서는 29.8%였다. CURE 연구에서의 위장관 증상의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 11.7%, 위약과 아스피린 투여군에서 12.5%였다.
 - ② CAPRI 연구에서 소화생원 또는 심기저장 궤양의 발생빈도는 이 약 투여군 0.7%, 아스피린 투여군은 0.2%이었다. CURE 연구에서는 소화생원 또는 심기저장 궤양의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 1.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 0.3%였다.
 - ③ CAPRI 연구에서, 설사는 아스피린 투여군에서 3.4%인데 비해 이 약 투여군에서는 환자의 4.5%에 보고되었다. 하지만, 중증은 거의 나타나지 않았으며 이 약 투여군 0.2%, 아스피린 투여군 0.1%였다. CURE 연구에 의하면, 설사가 이 약과 아스피린 투여군에서 2.1%, 위약과 아스피린 투여군에서 2.2% 나타났다.
 - ④ CAPRI 연구에서, 위장관계 이상반응으로 투여를 중단한 환자의 빈도는 이 약 투여군에서 3.2%, 아스피린 투여군에서 4.0%였다. CURE 연구에 의하면, 위장관계 이상반응으로 인해 투여가 중단된 환자의 빈도가 위약과 아스피린 투여군에서 0.8% 인데 비해서 이 약과 아스피린 투여군에서는 0.9%였다.
- 4) 발진 및 기타 피부 질환
 - ① CAPRI 연구에서, 이 약을 투여한 환자군의 피부 및 피부 부속기관에서 이상반응 발생빈도는 15.8%였고(중증 이상반응 0.7%), 아스피린을 투여한 환자군에서는 13.1%였다(중증 이상반응 0.5%). CURE 연구에서의 피부 및 피부 부속기관의 이상발생 빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 4.0%, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5%였다.
 - ② CAPRI 연구에서, 피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 이 약의 투여를 중단한 환자의 전반적인 발생 빈도가 1.5%인 반면, 아스피린 투여군에서는 0.8%였다. CURE 연구에 의하면, 피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 약의 투여를 중단한 환자의 발생 빈도가 이 약과 아스피린 투여군에서는 0.7%, 위약과 아스피린 투여군에서는 0.3%였다.
- 5) CAPRI의 임상 연구에서 이 약과의 관련성과 관계없이 이 약을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 25% 이상

